

Gerätequalifizierung

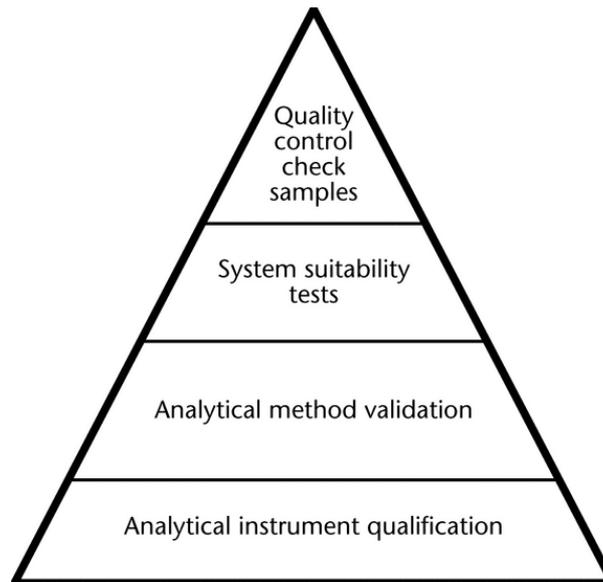
Leitfaden zur Gerätequalifizierung

Vorbemerkung

Der Leitfaden soll einen schnellen Überblick für den ergebnissicheren Einsatz von analytischen Hilfsmitteln, Messgeräten und Messsystemen ermöglichen.

Die AG3 Labor hat sich mit den laborspezifischen Fragestellungen der Qualifizierung beschäftigt; die grundlegenden Dinge zur Qualifizierung werden von der AG8 Validierung erarbeitet.

Im Gesamtzusammenhang bildet die Qualifizierung die Basis des Arbeitens im Labor:



Quelle: USP

Ziele und Nutzen der Qualifizierung

- Qualitätskontrolle muss wirksam und zuverlässig ausgeführt werden können. Stichwort: "Vertrauen" in die Qualität und Aussagekraft der Analysenergebnisse.
- Dokumentierter und nachvollziehbarer Nachweis, dass das Gerät mit der eingesetzten Technik für die vorgesehene Aufgabe geeignet ist und einwandfrei arbeitet.
- Schutz empfindlicher Instrumente vor Störeinflüssen / Umweltbedingungen.
- Kosteneffizienz: eine sorgfältig durchgeführte DQ führt später zu einer effektiven Nutzung des Analysengerätes. Fehlkäufe werden vermieden.

Qualifizierungspläne

In der pharmazeutischen Industrie führten viele Labore schon immer Gerätetests in unterschiedlichem Umfang durch. Meistens wurde auf Vorgaben des Geräteherstellers bzw. in der Gerätesoftware verankerte Routinen zurückgegriffen. Es empfiehlt sich jedoch, ein einheitliches Qualifizierungskonzept zu definieren und für eine strukturierte und nachvollziehbare Dokumentation zu sorgen.

Gerätequalifizierung

Regelwerke

Anmerkung: Für die Qualifizierung von Analysengeräten gibt es keine spezifischen Richtlinien oder Vorgehensweisen. Dies bedeutet, dass es durchaus unterschiedliche Ansätze gibt.

- EG-GMP-Leitfaden, Kap. 3 und Annex 15 und AMWHV, § 5
- ISO 17025
- Für anlagenspezifische, detaillierte Anforderungen: EDQM Quality-management-guidelines, z.B. EDQM PA/PHOMCL (07) 17 DEF Qualification of equipment ANNEX 1: Qualification of HPLC Equipment
- Allgemeine Anforderungen der Arzneibücher
- USP General Chapter <1058> “Analytical Instrument Qualification”
- Normen (DIN, EN, ISO)

Begriffe

Gerätequalifizierung, auch Anlagenqualifizierung genannt: Im Rahmen der Qualifizierung von Geräten und Anlagen wird überprüft, **ob** das Gerät mit der eingesetzten Technik für die vorgesehene Aufgabe geeignet ist und einwandfrei arbeitet. In der pharmazeutischen Analytik sind Qualifizierungen Voraussetzung für das Arbeiten unter Beachtung der GMP-Richtlinien. Die Durchführung muss in schriftlichen Verfahrens- bzw. Arbeitsanweisungen, SOPs, niedergelegt sein. Die SOP's sollten alle Vorgänge klar und strukturiert darlegen und - wo möglich - auf risikobasierte Denkansätze zurückgreifen.

Einer vollumfänglichen Qualifizierung liegen folgende Arbeitsschritte zugrunde:

- Design Qualification (DQ): Der Anwender definiert das Anforderungsprofil des anzuschaffenden Gerätes. Dabei sollten die Anforderungen aus den Arzneibüchern und den Zulassungsunterlagen nicht vergessen werden. Basierend darauf werden entsprechende Angebote eingeholt. Durch den Abgleich der eigenen Anforderungen (URS User Requirement Specification; Lastenheft) mit den Design-Spezifikationen der Hersteller (Pflichtenheft) kann sich hier schon entscheiden, ob das anzuschaffende Gerät eine gute oder schlechte Wahl sein wird. Ärger und unnütze Ausgaben lassen sich durch eine sorgfältig ausgeführte DQ vermeiden. Viele Firmen führen in der DQ-Phase bereits Risikoanalysen durch, die dann auch in die nachfolgenden Phasen einfließen. Hinweis: DQ IQ etc. gelten nicht für jedes Laborgerät (Siehe Gruppen-Einteilung A, B, und C). Die DQ ist im Zustand der Unvollendung, bis eine Kaufentscheidung getroffen wird. Tipp: Für Sonderausstattung den Unterschied zwischen Wunsch und Notwendigkeit formulieren.
- Installation Qualification (IQ): Das nach den Maßgaben der DQ neu angeschaffte Gerät wird vom Lieferanten und/oder Anwender entsprechend den Vorgaben eines IQ-Planes installiert und dokumentiert. Die Vorgaben an die IQ lassen sich sehr gut formalisieren, weil sie normalerweise für alle Laborgeräte identisch ablaufen kann. Es empfiehlt sich, mit einer Checkliste zu arbeiten:
 - Vollständigkeit der Lieferung inkl. mitgelieferter Dokumentation
 - Identifikation (Seriennummern ...)
 - Gerätekonfiguration, technischer Aufbau
 - Bei Geräten mit PC-Einheit: Hard- und Softwarekonfiguration, Netzwerkanbindung
 - Standort, Verkabelung etc.
 - Anlegen eines Geräteordners / -logbuches
 - Bestimmen eines Geräteverantwortlichen
 - ggf. Ergänzung oder Neufassung von SOP's
 - Einweisung der Laboranten für die OQ

Gerätequalifizierung

- **Operation Qualification (OQ):** Innerhalb dieser wird vom Lieferanten und/oder Anwender nach den Vorgaben eines OQ-Planes die allgemeine Funktionsfähigkeit geprüft und dokumentiert. Diese Prüfungen sind in der Regel gerätespezifisch. Eine große Bedeutung hat die SOP zur Gerätekalibrierung, da sie die Basis für die OQ darstellt. In dieser Phase ist es sehr hilfreich, wenn der Gerätehersteller verantwortlich eingebunden wird und geeignete Tests mit Akzeptanzkriterien zur Verfügung stellen kann. ("Wir sind nicht Experte des Herstellers")
In der OQ werden als Ergebnis auch Kalibrierintervalle, Wartungs- und Reinigungsvorschriften festgelegt.
Wichtig ist ein guter Vertrag mit dem Gerätehersteller, sofern man diesen mit ins Boot nehmen möchte. Man sollte dabei nicht nur allgemeines wie das QM-System des Herstellers berücksichtigen, sondern auch, dass seine Monteure nur Original-Ersatzteile verwenden oder einen bei gravierenden Änderungen darüber informieren, damit man dann über eine Requalifizierung nachdenkt.
In der OQ sollte man eventuell auch prüfen, ob ein Minimumbedarf an kritischen Ersatzteilen vorrätig gehalten wird.
- **Performance-Qualification (PQ):** Innerhalb dieser wird vom Anwender nach den Vorgaben eines PQ-Planes der dokumentierte Nachweis erbracht, dass die geforderten Leistungen für eine definierte Aufgabe unter Realbedingungen vom Gerät erbracht werden. Bei komplexen analytischen Geräten wird synonym auch häufig der Begriff der Systemeignung verwendet, während für einfache Laborgeräte (s. unten definierte Kategorien A und B) solche Prüfungen entfallen können und die Qualifizierung in der Regel mit erfolgreicher Durchführung der OQ abgeschlossen wird.
In der PQ werden z.B. folgende Tätigkeiten durchgeführt:
 - Funktionsprüfung im Zusammenspiel aller Komponenten
 - Reale Prüfung an einem Prüfmuster mit bekanntem möglichst zertifiziertem Wert.
 - Freigabe des Gerätes für den Laborbetrieb.
- **Computer Validation (CV):** Die CV wird meistens nicht separat durchgeführt, sondern in die oben genannten Phasen integriert. Im Idealfall bescheinigt der Gerätehersteller eine Softwareentwicklung und -validierung, z.B. nach "GAMP - Good Practice Guide: Validation of Laboratory Computerized Systems" und GMP Anhang 11. Die Software soll korrekt geliefert und installiert sein (IQ), kritische Funktionen wurden getestet (OQ) und das computergesteuerte System arbeitet erwartungsgemäß (PQ).

Demgegenüber kann sich eine turnusmäßige, z.B. jährliche, Requalifizierung/Funktionsüberprüfung in der Regel auf eine Wiederholung einer (angepassten) OQ beschränken, wenn an dem Gerät keine Änderungen (z.B. neue Softwareversion) vorgenommen wurden.

Struktur / Kategorisierung der Prüfmittelqualifizierung

Es gibt viele unterschiedliche Laborgeräte angefangen von einer Bürette bis hin zu komplex aufgebauten vollautomatischen Maschinen, z.B. GC-MS. Der Qualifizierungsaufwand ist sehr unterschiedlich. Es wäre sehr kompliziert, jedes Gerät anders zu behandeln und eigene Qualifizierungsanforderungen festzulegen. Es ist auch nicht angemessen, alle Geräte gleich zu behandeln.

Hier ist es sinnvoll, über eine Risikoanalyse / -betrachtung die Qualifizierungstiefe nachvollziehbar zu ermitteln.

Ein mögliches Beispiel für eine risikobasierte Betrachtung liefert uns das USP vor, das die Instrumente in 3 Gruppen A, B und C einteilt:

Gerätequalifizierung

- Gruppe A (Hilfsgeräte):

Gruppe A umfasst Geräte mit allgemein üblichen Voraussetzungen für die Kalibrierung oder Geräte ohne Messfunktion. Die Hersteller-Spezifikation entspricht dem Anforderungsprofil des Anwenders. Viele Unternehmen haben eine SOP Kleingeräte mit einer 1-seitigen Checkliste.

Beispiele für Geräte in dieser Gruppe sind: Magnetrührer, Zentrifugen, Ultraschallbäder.

Die Wareneingangskontrolle / Vereinnahmung in den Laborbetrieb erfolgt durch eine visuelle Bewertung und -soweit zutreffend- die Durchsicht und Ablage der vom Hersteller mitgelieferten Dokumente.

Praxistipp: Inventarliste mit Wartungsliste verknüpfen; das reduziert den Verwaltungsaufwand.

- Gruppe B (einfach aufgebaute Standardgeräte):

Gruppe B umfasst Standard-Ausrüstung und Instrumente, die einfache Messwerte liefern sowie Geräte zur Bereitstellung physikalischer Parameter (wie Temperatur, Druck oder Durchfluss). Geräte der Gruppe B benötigen eine Kalibrierung. Die Anforderungen der Anwender sind in der Regel die gleichen wie die der Hersteller-Spezifikation.

Beispiele für Instrumente in dieser Gruppe sind Waagen, Schmelzpunktapparate, Lichtmikroskope mit Messfunktion, pH-Meter, variable (Eppendorf-) Pipetten, Refraktometer, Thermometer, Titratoren und Viskosimeter. Beispiele für Geräte in dieser Gruppe sind Muffelöfen, Brutschränke, Kühl- und Gefrierschränke, Wasserbäder, Zerfallstester.

Die Qualifizierungstiefe kann entscheidend auf das Notwendige reduziert werden, wenn anhand einer Risikoanalyse / -betrachtung nur die kritischen Aspekte in Maßnahmen münden. Es erfolgt z.B. eine relativ einfache Qualifizierung mit IQ und OQ, basierend auf einer entsprechenden SOP. Hauptbestandteil der Qualifizierung wird in den meisten Fällen eine Kalibrierung bzw. Überprüfung der Mess-Parameter sein. Hinweis: OQ und PQ sind bei Geräten der Gruppe B häufig gleich.

- Gruppe C (komplexe und rechnergesteuerte Analysengeräte):

Zur Gruppe C gehören komplexe Instrumente und computergesteuerte analytische Systeme, bei denen die Benutzer Anforderungen an Funktionalität, Betriebs- und Leistungsgrenzen spezifisch für die analytische Anwendung sind oder die Geräte für individuelle Fragestellungen angeschafft werden sollen.

Zu dieser Gruppe gehören z.B. die folgenden Instrumente: AAS, DSC, Dissolutionstester, Elektronenmikroskope, Flammenphotometer, GC, HPLC, MS, UV-VIS- und IR Spektrometer.

Für die Instrumente der Gruppe C wird eine vollständige Qualifizierung (DQ, IQ, OQ, PQ) durchgeführt. Die Anforderungen der Anwender an das Instrument werden durch spezifische Funktionstests und Performance-Tests ermittelt. Die Installation und Qualifizierung dieser Geräte kann ein kompliziertes Unterfangen sein und die Hilfe von Spezialisten erfordern.

Hinweis: Die Einteilung der Geräte muss im Zusammenhang mit dem beabsichtigten Verwendungszweck erfolgen. So sollte z.B. ein Rührer, den man standardmäßig in Gruppe A packen würde, zur Gruppe B oder C gehören, wenn er Teil eines Dissolution-Systems ist und es auf die Rührgeometrie, axiale Schwankung und exakte Umdrehungsgeschwindigkeit ankommt. Aus diesem Beispiel ist ersichtlich, dass man in seiner SOP transparente Vorgaben zur

Gerätequalifizierung

Zuordnung eines Geräts in die 3 Gruppen machen sollte. Hilfreich wäre ein Tool, das zur Einteilung in die Gruppen führt. Auf jeden Fall sollte die Einteilung plausibel und nachvollziehbar sein.

Erhaltung des qualifizierten Zustands / Requalifizierungen

- Wesentliche z.B. freigaberelevante Änderungen (ggf. Reparaturen; z.B. Software-Update) an den Laborgeräten / der Gerätekonfiguration sollten einem "Change-Control Verfahren" unterliegen. Bei diesen Entscheidungen kann es auch hilfreich sein, nachzusehen in welche Gruppe das Gerät eingeteilt ist.
- Bei Änderung des Standortes eines Geräts sollte entschieden werden, ob erneut eine IQ durchgeführt werden muss.
- Intervalle für Requalifizierungen /Funktionsüberprüfungen
Festlegung dieser basierend auf der Komplexität der Anlage und auf Erfahrungswerten mit der Anlage und den damit analysierten Proben. Evtl. kann eine Risikoanalyse im Sinne des Annex 20 zum EG-GMP-Leitfaden sinnvoll sein.
- Laborübergreifender Terminplan
Erstellung eines solchen (Jahres-) Planes unter Berücksichtigung der zuvor gerätespezifisch definierten Wartungs- und Überprüfungsintervalle
- (Re-) Qualifizierungsbericht / -protokoll und Statuskennzeichnung gehören auch zu diesem Themenkomplex. Es sollte festgelegt werden, wer ein Gerät sperrt und freigibt (z.B. Geräteverantwortlicher). Wichtig ist auch festzulegen, wie der Status eines Gerätes gekennzeichnet wird.
Die Zusammenfassung der Ergebnisse wird in einem entsprechenden Requalifizierungsbericht bzw. -protokoll dokumentiert; damit einhergehend auch eine eindeutige und gut lesbare Statuskennzeichnung des Gerätes.

Abweichungen im Rahmen von Qualifizierungen

- Eine nicht bestandene Qualifizierung innerhalb der (Re-) Qualifizierung kann ggf. eine Abweichungsmeldung nach sich ziehen, z.B. wenn bei der Requalifizierung ein fehlerhaftes Arbeiten des Geräts gefunden wird und die letzten Untersuchungen mit einem nicht qualifizierten Gerät durchgeführt wurden. Es ist dann nach dem im Abweichungsmanagement definierten Schema zu prüfen, zu bewerten und zu dokumentieren, wie weit Auswirkungen auf vorherige Messergebnisse waren. Weiterhin ist zu prüfen und zu bewerten, ob diese freigaberelevant sind und somit im Markt befindliche Chargen betroffen sind, sowie ob die zuständige lokale Überwachungsbehörde zu informieren ist.
- Abwicklung von Reparaturen und Wartungen
Die aus der nicht bestandenen Qualifizierung bzw. der Abweichung resultierende Reparatur kann an externe Firmen vergeben werden oder von firmeneigenen Mitarbeitern durchgeführt werden. Die Reparatur, die ebenfalls in der Meldung zu dokumentieren (Logbuch) ist, muss mit einer erfolgreichen Requalifizierung bzw. einem erfolgreichen Funktionstest abgeschlossen werden. Weiterhin ist in Abhängigkeit der Intensität der Reparatur zu prüfen und zu dokumentieren, ob ein Change-Control-Verfahren einzuleiten ist.
- Überleitung in ein CAPA-Verfahren sollte betrachtet werden.